

Understanding the molecular mechanisms of aggression in BALB/c and TPH2-deficient mice

Citation for published version (APA):

Gorlova, A. (2020). *Understanding the molecular mechanisms of aggression in BALB/c and TPH2-deficient mice*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. OneBook.ru.
<https://doi.org/10.26481/dis.20200305ag>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20200305ag](https://doi.org/10.26481/dis.20200305ag)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Our study revealed novel mechanisms of stress-induced aggression, highlighting the role of internalization of AMPA receptor subunits GluA1-3, increased expression of GluA1 and GluA3 subunits, decreased expression of GluA2 subunit and 5-HT6 receptor in the limbic structures of the brain.

In the first study we used ultrasound stress model, where mice were exposed for 3 weeks to unpredictably alternating ultrasound frequencies that mimic their natural ultrasound "signals" of fear/anxiety. Ultrasound-exposed BALB/c mice demonstrated increased aggression scores in the resident-intruder test (Chapter 2), as well as increased parameters of depressive-like and anxiety-like behaviors (Chapter 3). These changes were accompanied by increased GluA1-3 expression and internalization index and decreased expression of 5-HT6 receptor in the prefrontal cortex and hippocampus, suggesting implication of these molecules in the mechanisms of excessive aggression (Chapter 2, Chapter 3). Gene expression of neuroinflammatory markers TNF, IL-1 β , IL-6, as well as a marker of distress, GSK-3 β , was increased, and expression of neuroplasticity markers Ki67, PSD95, PSA-NCAM and β -catenin was decreased in both structures of the limbic system (Chapter 2, Chapter 3). We also showed elevated hippocampal concentrations of carbonyl protein, total glutathione and malondialdehyde, established markers of oxidative stress, in stressed mice; the latter parameter significantly correlated with most of investigated behavioral and

molecular parameters (Chapter 2, Chapter 3). These data emphasize the role of oxidative stress in stress-induced aggression and suggest a potential for therapeutic use of anti-oxidants for its management in individuals with respective emotional disturbances. A 3-week administration of thiamine (vitamin B1) or its precursor benfotiamine (200 mg/kg/day), or herbal anti-oxidant has precluded an increase of aggression scores and other changes in emotionality, as well as most of molecular changes induced by the ultrasound exposure (Chapter 2, Chapter 3). Thus, our data have identified thiamine, benfotiamine and herbal anti-oxidant as effective treatments preventing overt aggression and associated behavioural and molecular aberrations.

In another study mice heterozygous for gene encoding the key enzyme of neuronal serotonin synthesis, Tryptophan hydroxylase-2 (Tph2-het), known to display a partial decrease of neuronal serotonin but normal social behavior, unlike highly aggressive Tph2 null mutant mice, were subjected to a rat exposure paradigm to study whether this stress can induce aggression in them. Predator stress induced aggressive behavior in Tph2-het mice, mimicking effects of Tph2-knock-out situation (Chapter 4). These changes were accompanied by decreased 5-HT6 expression and altered concentrations of serotonin, its precursor 5-hydroxytryptophan, and the key metabolite, 5-hydroxyindoleacetic acid, in the striatum, prefrontal cortex, hippocampus and dorsal raphe (Chapter 4). Hence, using two

different models of aggression induced by stress, we identified new molecular correlates of aggression, associated with altered expression of AMPA receptor subunits decreased expression of 5-HT6 receptor. This suggests that newly identified molecular correlates of aggression in our studies can be possible targets for pharmacological treatment of aggression in a clinic.

Samenvatting

Het begrijpen van de moleculaire mechanismen van agressie in BALB/c en TPH2-deficiënte muizen

Onze studie onthulde nieuwe moleculaire mechanismen van stress-geïnduceerde agressie in twee verschillende depressiemodellen te weten de veranderde expressie van AMPA-receptor subeenheden GluA2 en 5-HT6-receptor in de limbische structuren van de hersenen. Daarnaast toonden we de rollen aan van de internalisatie van de AMPA-receptor subeenheden GluA1-3, de veranderingen in de expressie van deze subeenheden en de expressie van factoren van neuronale ontstekingen, oxidatieve stress en plasticiteit bij overmatige agressie bij muizen.

In de eerste studie gebruikten we een ultrasonoor stressmodel, waarbij de muizen gedurende 3 weken afwisselend werden blootgesteld aan onvoorspelbaar alternerende ultrasonore frequenties die hun natuurlijke "signalen" van angst en vrees nabootsen.

De aan ultrasoon geluid blootgestelde BALB/c muizen vertoonden verhoogde agressie scores in de resident-indringer test (Hoofdstuk 2), evenals verhoogde parameters van depressief en angstachtig gedrag (Hoofdstuk 3). Deze veranderingen gingen gepaard met verhoogde GluA1-3-expressie en internalisatie-index en een verminderde expressie van de 5-HT6-receptor in de prefrontale cortex en hippocampus.

Gen expressie van de neuro-inflammatoire markers TNF, IL-1 β , IL-6, evenals de expressie van de marker van stress, GSK-

3 β , waren toegenomen en de expressie van de markers voor neuroplasticiteit, Ki67, PSD95, PSA-NCAM en β -catenine waren in beide structuren van het limbisch systeem verminderd (Hoofdstuk 2, Hoofdstuk 3). We toonden ook verhoogde hippocampale concentraties van carbonyl-eiwit, totaal glutathion en malondialdehyde, vastgestelde markers van oxidatieve stress, aan bij muizen met door stress geïnduceerde agressie. De laatste parameter was significant gecorreleerd met de meeste onderzochte gedrags- en moleculaire parameters. Deze gegevens bevestigen de rol van oxidatieve stress in door stress geïnduceerde agressie. Een toediening gedurende 3 weken van thiamine (vitamine B1) of zijn voorloper benfotiamine (200 mg/kg/dag), of een kruiden-antioxidant, voorkwam een toename van de agressiescores en de meeste moleculaire veranderingen ten gevolge van de blootstelling aan ultrasonoor geluid. Op basis van onze resultaten lijken thiamine, benfotiamine en een kruiden-antioxidant openlijke agressie en bijbehorende gedrags- en moleculaire afwijkingen in muizen te voorkomen en dit suggereert dat deze middelen mogelijk gezien kunnen gaan worden als een effectieve behandelingen (Hoofdstuk 2).

In het tweede model werden muizen heterozygoot voor het gen dat codeert voor het sleutelenzym van neuronale serotoninesynthese, Tryptophan hydroxylase-2 (Tph2-het), onderworpen aan een blootstellingsstress van 5 dagen met ratten. Predatie-stress veroorzaakte overmatige agressie bij deze blootgestelde muizen die het gedrag van zeer agressieve Tph2

null-mutante muizen nabootsten (bij deze laatsten ontbreekt hersenserotonine volledig). Tegelijkertijd vertoonde achtergrond beïnvloeding bij deze muizen onderdrukking van de agressiviteit na stress. Aldus kan een gedeeltelijk tekort aan serotonine in de hersenen in combinatie met een stress ervaring openlijke agressie veroorzaken. Deze veranderingen gingen gepaard met verminderde expressie van de serotonine-receptor 5-HT6, een verhoogde expressie van AMPA-receptor subeenheid GluA2, een veranderd hersenmetabolisme van serotonine en zijn voorloper 5-hydroxytryptophan en van het metaboliet 5-hydroxyindolazijnzuur (Hoofdstuk 4).

Met deze twee studies hebben wij nieuwe moleculaire correlaten van agressie geïdentificeerd welke geassocieerd zijn met een veranderde expressie van AMPA-receptor subeenheden en een verminderde expressie van 5-HT6-receptor. Dit suggereert aangrijpingspunten voor nieuwe potentiële therapieën.